

INZIDENZ, BEGLEITSYMPTOME
UND MÖGLICHE URSACHEN
VON NIEDRIGEN
GESAMTTTESTOSTERONKONZENTRATIONEN
IM PERIPHEREN VENÖSEN BLUT DER FRAU

Stephanie Myra Schwartz

1982
—

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Zander

Inzidenz, Begleitsymptome und mögliche Ursachen
von niedrigen Gesamttestosteronkonzentrationen
im peripheren venösen Blut der Frau

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stephanie Myra Schwartz

aus

Pasay City-Manila

Jahr

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Mickan

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 1982



INHALT

- 1. Einleitung
- 2. Die Bedeutung der Liebe und Dankbarkeit
- 3. Die Liebe als Grundlage der menschlichen Existenz
- 4. Die Dankbarkeit als Ausdruck der menschlichen Würde

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

- 1.1. Die Liebe zu meiner Familie
- 1.2. Die Liebe zu gewidmet
- 2.1. Die Liebe zu den Mitmenschen
- 2.2. Die Liebe zu den Tieren
- 3.1. Die Dankbarkeit gegenüber der Natur
- 3.2. Die Dankbarkeit gegenüber der Kunst
- 3.3. Die Dankbarkeit gegenüber der Wissenschaft
- 3.4. Die Dankbarkeit gegenüber der Religion
- 3.5. Die Dankbarkeit gegenüber der Politik
- 3.6. Die Dankbarkeit gegenüber der Kultur
- 3.7. Die Dankbarkeit gegenüber der Gesellschaft
- 3.8. Die Dankbarkeit gegenüber der Menschheit
- 4.1. Die Dankbarkeit gegenüber der Zeit
- 4.2. Die Dankbarkeit gegenüber der Raum
- 4.3. Die Dankbarkeit gegenüber der Materie
- 4.4. Die Dankbarkeit gegenüber der Energie
- 4.5. Die Dankbarkeit gegenüber der Information
- 4.6. Die Dankbarkeit gegenüber der Kommunikation
- 4.7. Die Dankbarkeit gegenüber der Technologie
- 4.8. Die Dankbarkeit gegenüber der Wissenschaft
- 4.9. Die Dankbarkeit gegenüber der Kunst
- 4.10. Die Dankbarkeit gegenüber der Religion
- 4.11. Die Dankbarkeit gegenüber der Politik
- 4.12. Die Dankbarkeit gegenüber der Kultur
- 4.13. Die Dankbarkeit gegenüber der Gesellschaft
- 4.14. Die Dankbarkeit gegenüber der Menschheit
- 4.15. Die Dankbarkeit gegenüber der Zeit
- 4.16. Die Dankbarkeit gegenüber der Raum
- 4.17. Die Dankbarkeit gegenüber der Materie
- 4.18. Die Dankbarkeit gegenüber der Energie
- 4.19. Die Dankbarkeit gegenüber der Information
- 4.20. Die Dankbarkeit gegenüber der Kommunikation
- 4.21. Die Dankbarkeit gegenüber der Technologie
- 4.22. Die Dankbarkeit gegenüber der Wissenschaft
- 4.23. Die Dankbarkeit gegenüber der Kunst
- 4.24. Die Dankbarkeit gegenüber der Religion
- 4.25. Die Dankbarkeit gegenüber der Politik
- 4.26. Die Dankbarkeit gegenüber der Kultur
- 4.27. Die Dankbarkeit gegenüber der Gesellschaft
- 4.28. Die Dankbarkeit gegenüber der Menschheit
- 4.29. Die Dankbarkeit gegenüber der Zeit
- 4.30. Die Dankbarkeit gegenüber der Raum
- 4.31. Die Dankbarkeit gegenüber der Materie
- 4.32. Die Dankbarkeit gegenüber der Energie
- 4.33. Die Dankbarkeit gegenüber der Information
- 4.34. Die Dankbarkeit gegenüber der Kommunikation
- 4.35. Die Dankbarkeit gegenüber der Technologie
- 4.36. Die Dankbarkeit gegenüber der Wissenschaft
- 4.37. Die Dankbarkeit gegenüber der Kunst
- 4.38. Die Dankbarkeit gegenüber der Religion
- 4.39. Die Dankbarkeit gegenüber der Politik
- 4.40. Die Dankbarkeit gegenüber der Kultur
- 4.41. Die Dankbarkeit gegenüber der Gesellschaft
- 4.42. Die Dankbarkeit gegenüber der Menschheit
- 4.43. Die Dankbarkeit gegenüber der Zeit
- 4.44. Die Dankbarkeit gegenüber der Raum
- 4.45. Die Dankbarkeit gegenüber der Materie
- 4.46. Die Dankbarkeit gegenüber der Energie
- 4.47. Die Dankbarkeit gegenüber der Information
- 4.48. Die Dankbarkeit gegenüber der Kommunikation
- 4.49. Die Dankbarkeit gegenüber der Technologie
- 4.50. Die Dankbarkeit gegenüber der Wissenschaft
- 4.51. Die Dankbarkeit gegenüber der Kunst
- 4.52. Die Dankbarkeit gegenüber der Religion
- 4.53. Die Dankbarkeit gegenüber der Politik
- 4.54. Die Dankbarkeit gegenüber der Kultur
- 4.55. Die Dankbarkeit gegenüber der Gesellschaft
- 4.56. Die Dankbarkeit gegenüber der Menschheit
- 4.57. Die Dankbarkeit gegenüber der Zeit
- 4.58. Die Dankbarkeit gegenüber der Raum
- 4.59. Die Dankbarkeit gegenüber der Materie
- 4.60. Die Dankbarkeit gegenüber der Energie
- 4.61. Die Dankbarkeit gegenüber der Information
- 4.62. Die Dankbarkeit gegenüber der Kommunikation
- 4.63. Die Dankbarkeit gegenüber der Technologie
- 4.64. Die Dankbarkeit gegenüber der Wissenschaft
- 4.65. Die Dankbarkeit gegenüber der Kunst
- 4.66. Die Dankbarkeit gegenüber der Religion
- 4.67. Die Dankbarkeit gegenüber der Politik
- 4.68. Die Dankbarkeit gegenüber der Kultur
- 4.69. Die Dankbarkeit gegenüber der Gesellschaft
- 4.70. Die Dankbarkeit gegenüber der Menschheit
- 4.71. Die Dankbarkeit gegenüber der Zeit
- 4.72. Die Dankbarkeit gegenüber der Raum
- 4.73. Die Dankbarkeit gegenüber der Materie
- 4.74. Die Dankbarkeit gegenüber der Energie
- 4.75. Die Dankbarkeit gegenüber der Information
- 4.76. Die Dankbarkeit gegenüber der Kommunikation
- 4.77. Die Dankbarkeit gegenüber der Technologie
- 4.78. Die Dankbarkeit gegenüber der Wissenschaft
- 4.79. Die Dankbarkeit gegenüber der Kunst
- 4.80. Die Dankbarkeit gegenüber der Religion
- 4.81. Die Dankbarkeit gegenüber der Politik
- 4.82. Die Dankbarkeit gegenüber der Kultur
- 4.83. Die Dankbarkeit gegenüber der Gesellschaft
- 4.84. Die Dankbarkeit gegenüber der Menschheit
- 4.85. Die Dankbarkeit gegenüber der Zeit
- 4.86. Die Dankbarkeit gegenüber der Raum
- 4.87. Die Dankbarkeit gegenüber der Materie
- 4.88. Die Dankbarkeit gegenüber der Energie
- 4.89. Die Dankbarkeit gegenüber der Information
- 4.90. Die Dankbarkeit gegenüber der Kommunikation
- 4.91. Die Dankbarkeit gegenüber der Technologie
- 4.92. Die Dankbarkeit gegenüber der Wissenschaft
- 4.93. Die Dankbarkeit gegenüber der Kunst
- 4.94. Die Dankbarkeit gegenüber der Religion
- 4.95. Die Dankbarkeit gegenüber der Politik
- 4.96. Die Dankbarkeit gegenüber der Kultur
- 4.97. Die Dankbarkeit gegenüber der Gesellschaft
- 4.98. Die Dankbarkeit gegenüber der Menschheit
- 4.99. Die Dankbarkeit gegenüber der Zeit
- 5.00. Die Dankbarkeit gegenüber der Raum

Herrn Professor Dr. med. H. M i c k a n

bin ich für die Überlassung des Themas

und für die mir bei der Abfassung der Ar-

beit gewährte Hilfe zu großem Dank ver-

pflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

=====

1. Einleitung
2. Radioimmunoassay und Gesamttestosteronkonzentration
 - 2.1 Prinzip des Radioimmunoassays und technische Daten des verwendeten Verfahrens
 - 2.2 Gesamttestosteronkonzentration in der normalen weiblichen Population
3. Auswahl und Einteilung des Krankengutes
4. Untersuchungsergebnisse
 - 4.1 Inzidenz und Variationsbreite der niedrigen Testosteronwerte und Häufigkeit der angegebenen Androgenisierungssymptome
 - 4.2 Mögliche Ursachen der niedrigen Testosteronwerte und der angegebenen Androgenisierungssymptome sowie Feststellung der unklaren Fälle
 - 4.3 Kasuistik
 - 4.3.1 Erlöschen der Ovarialfunktion
 - 4.3.2 Medikamentöse Unterdrückung der Ovarialfunktion
 - 4.3.2.1 Östrogene, Gestagene
 - 4.3.2.2 Andere Medikamente
 - 4.3.3 Patientinnen ohne Zyklusstörungen
 - 4.3.3.1 Mit anderen pathologischen Befunden
 - 4.3.3.2 Ohne andere pathologischen Befunde
 - 4.3.4 Patientinnen mit Zyklusstörungen
 - 4.3.4.1 Mit anderen pathologischen Befunden
 - 4.3.4.2 Ohne andere pathologischen Befunde
5. Diskussion
6. Zusammenfassung
- Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Die Bestimmung der Gesamttestosteronkonzentration im peripheren venösen Blut der Frau ist die häufigste Laboruntersuchung bei Androgenisierungsbeschwerden (31). Die Bestimmung des Testosterons wird zur diagnostischen Abklärung folgender Symptome herangezogen:

Hirsutismus, androgenetische Alopezie, Akne, starke Seborrhoe, Stimmvertiefung, Klitorishypertrophie, Zyklusstörungen und gelegentlich Sterilität.

Die endokrinologisch-gynäkologische Untersuchung von Patientinnen mit Androgenisierungssymptomen liefert hinsichtlich des Testosterons in der Regel erhöhte Werte. Bis zu 60 % der Patientinnen mit Hirsutismus können einen normalen Wert für Testosteron aufweisen (11) (27). Einige Patientinnen, die wegen eines oder mehrerer der oben genannten Beschwerden in die endokrinologische Ambulanz der I. Frauenklinik der Universität München kamen, hatten erniedrigte Testosteronwerte. Die vorliegende Arbeit untersucht dieses Patientinnenkollektiv mit dem Ziel, die mögliche Ursachen niedriger Testosteronwerte an Hand der klinischen Befunde dieser Patientinnen festzustellen.

2. Radioimmunoassay (RIA) und Gesamttestosteronkonzentration

2.1 Prinzip des Radioimmunoassays und technische Daten des verwendeten Verfahrens

Das Verfahren des Radioimmunoassays beruht auf dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindung und des Massenwirkungsgesetzes. Zur Durchführung des Assays benötigt man das zu messende Substrat (S) und seine radioaktiv markierte Form (S'), sowie ein Reagens (R), das spezifische Bindungsstellen für das Substrat besitzen soll. Beide

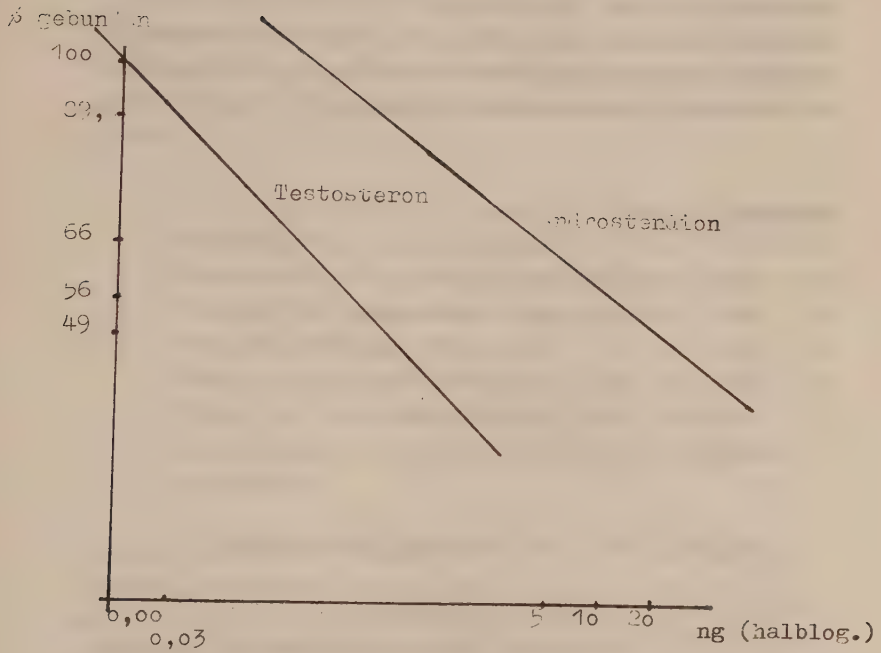
Formen des Substrats (S,S') bilden beim Zusammenbringen mit dem Reagens einen Komplex (RS,RS'). Bei gleichbleibender Reagensmenge konkurrieren markierte und unmarkierte Substratformen um die verfügbaren Bildungsstellen des Reagens. Bestimmt man die Radioaktivität des Komplexes RS' bei steigender Verdünnung des zu messenden Substrates, so erhält man eine Standardkurve.

Zur RIA-Bestimmung des Testosterons im Labor der I. Frauenklinik der Universität München wird seit dem 1. Juni 1977 der Testosteronantikörper T-11alpha-~~PS~~ aus der Süddeutschen Versuchs- und Forschungsanstalt für Milchwirtschaft der Fakultät Brauwesen, Lebensmitteltechnologie und Milchwirtschaft der Technischen Universität München (Weihenstephan) verwendet. Zusätzlich finden folgende Reagentien Verwendung: Puffer nach Sörensen (Kaliumhydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat-2-hydrat, Fa. Merck), Dichlormethan (Fa. Merck), eine selbsthergestellte Aktivkohlenemulsion (Dextran T 80, Fa. Pharmacia, Uppsala, Schweden; Gelatine, Fa. Merck; Aktivkohle, Fa. Merck). Als Szintillationsflüssigkeit wird eine aus Dimethyl POPOP (Fa. W. Zinsser), Naphtalin (Fa. Merck) und 1,4Dioxan (Fa. Merck) hergestellte Lösung verwendet. Das Meßgerät ist ein Szintillationsspektrometer der Firma Packard ("tri-Carb" Modell 3380).

Um die Spezifität des oben genannten Antikörpers zu prüfen, wurden Kreuzreaktionsversuche mit Dehydroepiandrosteron, Progesteron und 4- Androsten-3,17dion durchgeführt. Die ersten beiden Hormone zeigten mit diesem Antikörper keine Kreuzreaktion im üblichen Meßbereich. Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der

Kreuzreaktion mit Androstendion sowie die Standardkurve für Testosteron.

Abb. 1



2.2 Gesamttestosteronkonzentration in der normalen weiblichen Population

Die Normalkonzentrationen für Testosteron wurden aus den Kontrollgruppen der gesunden Frauen bei Untersuchungen über Androgenisierungserscheinungen ermittelt. Tabelle 1 zeigt eine aus verschiedenen Publikationen entnommene Auswahl der Normbereiche für Testosteron. Die unteren Grenzwerte reichen von 0,2 $\mu\text{g/l}$ bis 0,24 $\mu\text{g/l}$.

Der für den in dieser Arbeit verwendeten Radioimmunoassay definierten Normbereich für Testosteron liegt zwischen 0,26 $\mu\text{g/l}$ und 0,69 $\mu\text{g/l}$. Als erniedrigt gelten Werte gleich oder kleiner 0,25 $\mu\text{g/l}$. Erhöhte Werte sind gleich oder größer 0,7 $\mu\text{g/l}$.

TABELLE 1

1)	0,2	-	0,45	ng/ml	(31)
2)	24	-	75	ng/dl	mean 34 SE 17 (33)
3)	54	+	3	ng/dl	(23-78) (31)
4)	20	-	70	ng/100 ml	(10)
5)	0,2	-	0,8	ng/ml	(38)

3. Auswahl und Einteilung des Krankengutes

Der zur Zeit im endokrinologischen Labor der I. Frauenklinik der Universität München verwendeten Antikörper zur RIA-Bestimmung des Serumtestosterons wurde am 1. Juni 1977 erstmalig eingesetzt. Die vorliegende Arbeit umfaßt daher eine Anzahl von Patientinnen, die im Zeitraum vom 1. Juni 1977 bis zum 15. Februar 1982

laut dem Protokollbuch des Labors einen erniedrigten ($\approx 0,25 \mu\text{g}/1$) Testosteronwert aufweist. Von den insgesamt 833 in diesem Zeitraum vorgenommenen Testosteronbestimmungen wurden 83 unter der Norm fallende Werte gefunden. Die Journale dieser Patientinnen wurden aus dem Archiv entnommen und Einzelheiten über Krankengeschichte, Diagnostik, Therapie und Verlauf in einem Erhebungsbogen festgehalten. Von den 83 untersuchten Krankenblätter konnte man 73 Fälle für diese Arbeit heranziehen. Die übrigen Journale enthielten keine auswertbaren Daten und wurden daher in diese Untersuchung nicht aufgenommen.

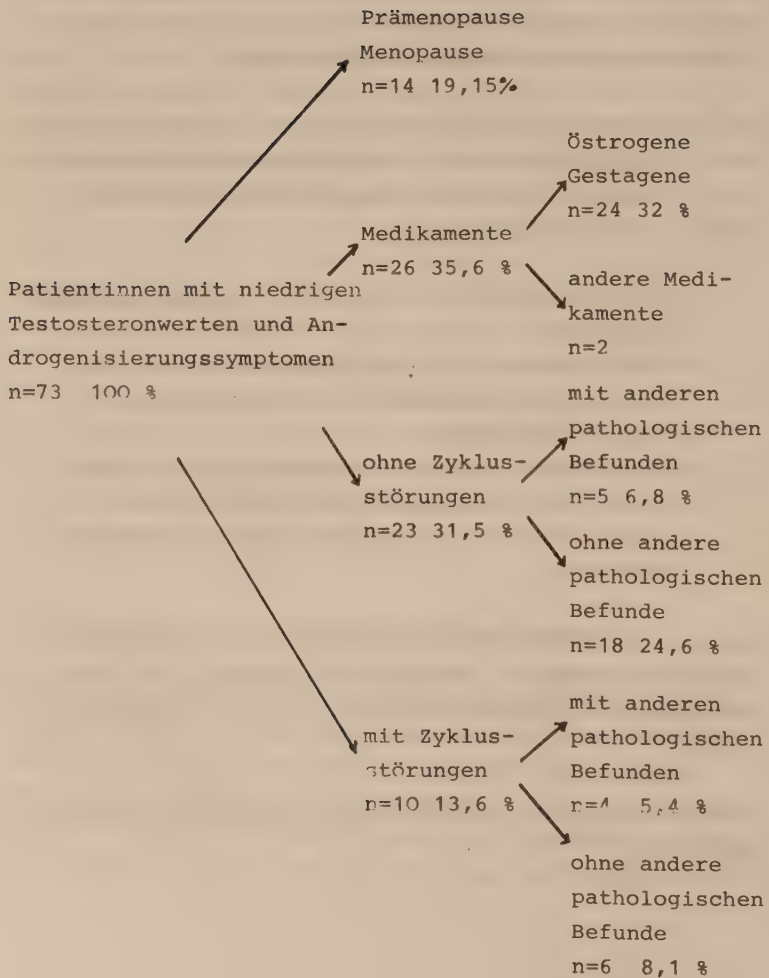
Zur Einteilung des Krankengutes wurde in erster Linie die Ovarialfunktion der 73 Patientinnen herangezogen. Unter diesem Gesichtspunkt konnte man vier Hauptgruppen unterscheiden:

- a) Erlöschen der Ovarialfunktion (Prämenopause, ~~Post-~~menopause)
- b) Medikamentöse Unterdrückung der Ovarialfunktion (v. a. während der Einnahme von oralen Ovulationshemmer)
- c) angenommene intakte Ovarialfunktion (Patientinnen mit regelrechte Periodenblutungen)
- d) Ovarialdysfunktion (Patientinnen mit Zyklusstörungen)

Die letzten beiden Gruppen konnte man in zwei weitere Gruppen unterteilen. Dabei wurden Angaben über nicht-gynäkologische Erkrankungen oder Befunde berücksichtigt.

Abbildung 2 zeigt eine graphische Darstellung dieser Einteilung.

Abb. 2

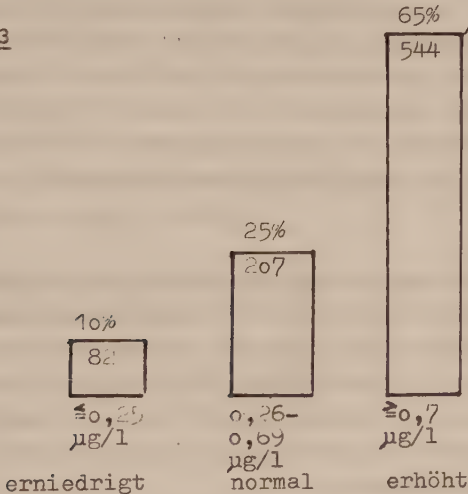


4. Untersuchungsergebnisse

4.1 Inzidenz und Variationsbreite der erniedrigten Testosteronwerte und Häufigkeit der angegebenen Androgenisierungssymptome

Bei 833 Patientinnen wurde im o. g. Zeitraum der Testosteron im peripheren venösen Blut bestimmt. Zweiundachtzig Werte fielen unter der Normgrenze des Assays. 544 Patientinnen hatten erhöhte Werte. Abbildung 3 zeigt eine graphische Darstellung dieser Ergebnisse.

Abb. 3



In unserem Patientinnenkollektiv lagen die erniedrigten Testosteronwerte zwischen 0,1 µg/l und 0,25 µg/l. Die Androgenisierungssymptome, welche am häufigsten angegeben wurde, waren : androgenetische Alopezie (52 %), Hirsutismus (27 %) und Zyklusstörungen bzw. Sterilität (10 %).

Die übrigen Patientinnen hatten eine Kombination mehrerer Androgenisierungssymptome oder andere, sel-

tenere Zeichen einer Androgenfehlregulation, wie z. B. Veränderungen der Geschlechtsorgane oder der Stimmlage.

4.2 Mögliche Ursache der niedrigen Testosteronwerte und der angegebenen Androgenisierungssymptome sowie Feststellung der unklaren Fälle.

Bei ca. 55 % der untersuchten Population fand man einen physiologischen Ausfall (Prä-, Postmenopause) bzw. eine medikamentös bedingte Unterdrückung der Ovarialfunktion (v. a. während der Einnahme von oralen Ovulationshemmern). So lag es nahe, das niedrige Testosteron im Zusammenhang mit der Ovarialfunktion zu sehen. Die angegebenen Androgenisierungssymptome können im Rahmen der altersbedingten Hypoöstrogenämie bzw. der Einnahme von Nortestosteronderivaten entstanden sein.

Bei vier Patientinnen konnte man zusätzliche Erkrankungen, die sowohl eine sekundäre Ovarialinsuffizienz als auch Hirsutismus oder Alopezie verursachen können, feststellen. Es handelt sich dabei um die Akromegalie, die zentrale, psychoreaktiv bedingte Amenorrhoe, die partielle Hypophysenhinterlappeninsuffizienz und die Hyperprolaktinämie.

Sechs Patientinnen hatten dysfunktionelle Blutungen bzw. eine sekundäre Amenorrhoe. Die niedrigen Testosteronwerte könnten als Folge der Ovarialdysfunktion angesehen werden. Eine Ursache der angegebenen Androgenisierungssymptome konnte nicht gefunden werden.

Rund 30 % der Population hatte niedrige Testosteronwerte und regelmäßige Periodenblutungen. Bei dieser Gruppe dürfte auf Grund der Eumenorrhoe eine funktionell wirksame hormonelle Fehlregulation ausgeschlossen sein.

Es lagen keine weiteren Befunde vor, die als mögliche Ursache der niedrigeren Testosteronwerte in Frage kämen. Die angegebenen Androgenisierungssymptome wurden als idiopathisch bezeichnet.

4.2 Kasuistik

Im Folgenden werden die jeweils in den verschiedenen Haupt- und Untergruppen gegliederten klinischen Fälle vorgestellt. Alle Patientinnen kamen mit einem Leitsymptom, das zum Androgenisierungssyndrom gezählt wird. Hierzu gehören androgenetische Alopezie, Hirsutismus, Akne, Klitorishypertrophie, Stimmvertiefung, Zyklusstörungen und Sterilität (37). Die jeweiligen Gruppen sind in Tabellen ⁺2 bis 8 dargestellt.

4.2.1 Erlöschen der Ovarialfunktion (Prämenopause, ~~Post-~~menopause) (n=14)

Die Patientinnen dieser Gruppe werden in Tabelle 2 zusammengefaßt.

⁺ = Folgende Abkürzungen wurden verwendet:
T=Testosteron, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, LH=Luteinisierungshormon, BTK=Basaltemperaturkurve, KPI=Karyopyknoseindex, EI=Eosinophilieindex, 17-Keto.=17-Ketosteroidausscheidung im 24-Stundenurin

TABELLE 2

Pat. Nr.	T µg/l	Alter Jahre	Zyklus	Leitsymptom	FSH U/l	LH U/l	Prolaktin uu/ml	Sonstiges
1	0,1	70	Menopause	vor 28 J.	-	-	-	Östradiol 4 25 ng/l
2	0,25	69	"	"	-	-	-	Dermatonyositis
3	0,2	60	"	"	-	153	188	17-Keto. 7,2 mg/d
4	0,25	59	"	"	-	-	-	-
5	0,25	53	Hysterektomie vor 8 J.	totale Alopezie	-	270	-	psychogene Ursache
6	0,2	44	sekundäre Amenorrhoe	androgenetische Alopezie	-	-	-	-
7	0,2	42	Oligomenorrhoe	dto.	-	63	132	17-Ket. 4,1 mg/d
8	0,2	41	dto.	dto.	80	37	420	BTK monophasisch
9	0,25	40	dto.	Hirsutismus	-	-	-	-
10	0,2	40	sekundäre Amenorrhoe	Zyklusstörungen	1735	240	333	KPI O/51/42/7
11	0,2	40	dto.	dto.	-	180	306	17-Keto. 12,9 mg/d BTK monophasisch
12	0,2	38	dto.	dto.	400	-	-	-
13	0,25	37	dto.	androgen. Alopezie	-	77	116	-
14	0,25	35	dto.	dto.	-	127	250	KPI 95/5/0/0

Diese Patientinnen wurden auf Grund des Alters bzw. der Angaben über die Periodenblutung sowie der Hormonbestimmungen als prä- bzw. postmenopausal eingestuft. Bei den Frauen, die das 40. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten, wurde ein Climacterium praecox diagnostiziert.

Patientin Nr. 1 war 70 Jahre alt. Sie wurde wegen einer Klitorishypertrophie in die endokrinologische Ambulanz überwiesen. Die Menopause trat vor 28 Jahren ein. Der Testosteronwert war mit $0,1 \mu\text{g/l}$ deutlich erniedrigt. Die Serumöstradiolkonzentration war kleiner als 25 ng/l . Weitere Angaben über das diagnostische Vorgehen bei dieser Patientin lagen nicht vor.

Patientin Nr. 2 war 69 Jahre alt. Ihre letzte Periodenblutung erfolgte vor 13 Jahren. Sie kam wegen eines vermehrten Haarausfalles. Der Testosteronwert lag bei $0,25 \mu\text{g/l}$. Zusätzlich hatte sie eine Dermatomyositis.

Patientin Nr. 3 war eine 60-jährige Frau, die sich wegen einer Stimmvertiefung in der endokrinologische Ambulanz vorstellte. Die Menopause war bei ihr vor 25 Jahren eingetreten. Der Testosteronwert betrug $0,2 \mu\text{g/l}$. Die übrigen Hormonwerte waren unauffällig (LH 153 U/l , Prolaktin $188 \mu\text{U/ml}$, 17-Ketosteroidausscheidung $7,2 \text{ mg/d}$). Zur weiteren diagnostischen Abklärung der Stimmveränderung wurde sie in die Hals-Nasen-Ohrenklinik überwiesen.

Patientin Nr. 4 stellte sich mit dem Symptom einer Alopezie vor. Die Menopause war bei der 59jährigen Patientin vor 9 Jahren eingetreten. Der Testoste-

ronwert lag bei 0,25 µg/l.

Patientin Nr. 5 kam wegen eines totalen Haarausfalles am Kopf und in der Pubesregion, der ihren Angaben zufolge, zusammen mit einem Herzinfarkt nach dem Unfall ihres Sohnes sechs Jahre zuvor eintrat. Die 53jährige Frau hatte sich vor acht Jahren einer Hysterektomie unterzogen. Der Testosteronwert lag bei 0,25 µg/l. Der LH-Wert betrug 270 U/l.

Patientin Nr. 6 war eine 44jährige Frau, die sich zur Abklärung einer sekundären Amenorrhoe und einer Alopezie vorstellte. Der Haarausfall zeigte laut dem untersuchendem Arzt kein androgenetisches Muster. Der erniedrigte Testosteronwert lag bei 0,2 µg/l.

Patientin Nr. 7 war eine 42jährige Frau, die mit dem Leitsymptom einer androgenetischen Alopezie in die Frauenklinik überwiesen wurde. Zusätzlich hatte sie unregelmäßige Blutungen. Folgende Hormonbestimmungen wurden bei ihr durchgeführt:
LH 63 U/l, Prolaktin 132 µU/ml, Testosteron 0,2 µg/l, 17-Ketosteroide 4,1 mg/d.

Patientin Nr. 8 kam ebenfalls wegen einer androgenetischen Alopezie. Die mitgebrachte Basaltemperaturkurve zeigte einen monophasischen Verlauf. Die 41jährige Frau hatte unregelmäßige Blutungen. Folgende Hormonwerte wurden bei ihr bestimmt:
FSH 80 U/l, LH 37 U/l, Prolaktin 420 µU/ml, Testosteron 0,2 µg/l.

Patientin Nr. 9 war eine 40jährige Frau, die die endokrinologische Sprechstunde wegen einer Oligomenorrhoe und eines Hirsutismus aufsuchte. Der Testosteronwert lag bei 0,25 µg/l.

Patientin Nr. 10 kam zur Abklärung einer sekundären Amenorrhoe. Die Gonadotropine waren stark erhöht (FSH 1735 U/l, LH 240 U/l). Der Prolaktinspiegel war unauffällig (333 μ U/ml). Der Testosteronwert betrug 0,2 μ g/l. Der Karyopyknoseindex zeigte folgende Verteilung: 0/51/42/7.

Patientin Nr. 11 kam ebenfalls wegen einer sekundären Amenorrhoe. Der LH-Wert war mit 180 U/l erhöht. Prolaktinspiegel (306 μ U/ml) sowie 17-Ketosteroide im Urin (12,9 mg/d) waren unauffällig. Der erniedrigte Testosteronwert lag bei 0,2 μ g/l. Die Basaltemperaturkurve zeigte einen monophasischen Verlauf.

Patientin Nr. 12 war eine 38jährige Frau, die zur Abklärung einer sekundären Amenorrhoe überwiesen wurde. Folgende Hormonwerte wurden bei ihr bestimmt: FSH 400 U/l, Testosteron 0,2 μ g/l.

Patientin Nr. 13 kam wegen einer androgenetischen Alopezie und einer sekundären Amenorrhoe. Bei der 37jährigen Patientin wurden folgende Hormonwerte ermittelt:

LH 77 U/l, Prolaktin 116 μ U/ml, Testosteron 0,25 μ g/l.

Patientin Nr. 14 war eine 35-jährige Frau, die zur Abklärung einer androgenetischen Alopezie und einer sekundären Amenorrhoe überwiesen wurde. Folgende Hormonwerte wurden bei ihr bestimmt:

LH 127 U/l, Prolaktin 250 μ U/ml, Testosteron 0,25 μ g/l. Der Karyopyknoseindex zeigte eine totale Atrophie der Zellen (95/5/0/0).

4.2.2 Medikamentöse Unterdrückung der Ovarialfunktion (n=26)

Bei 26 Patientinnen wurde ein erniedrigter Testosteronwert während der oralen bzw. parenteralen Gabe von Medikamenten ermittelt.

4.2.2.1 Östrogene, Gestagene (n=24)

Vierundzwanzig Patientinnen hatten einen erniedrigten Testosteronwert während der Einnahme eines Östrogen-Gestagen-Präparates bzw. eines Östrogenpräparates. Die Unterdrückung der Ovarialfunktion beruht auf die antigonadotrope Wirkung der exogen zugeführten Sexualsteroiden.

Tabelle 3 zeigt ein Übersicht von 14 Patientinnen, die unter der Gabe von Sexualsteroiden über Androgenisierungssymptome klagten. Einige orale Antikonzeptiva, die von den Patientinnen eingenommen wurden, enthielten einen Gestagenanteil mit bekannter androgener "Restwirkung" (14) (36).

Tabelle 3

- siehe Seite 15 -

Pat. Nr.	T µg/l	Leitsymptom	Präparat Handelsname	generic	androgene Restwirkung (14) (36)
15	0,2	Hirsutismus (?)	Ortho-Novum	Norethisteron Mestranol	ja
16	0,15	Hirsutismus (?)	Ovanon	Ethinylestradiol Lynestrenol	ja
17	0,2	Hirsutismus (?)	keine Angaben	--	--
18	0,2	Hirsutismus nach Kortikoiden, Akne	Ortho-Novum	Norethisteron Mestranol	ja
19	0,25	Hirsutismus fam. Belastung	Microgynon	Levonorgestrel Ethinylestradiol	ja
20	0,2	Hirsutismus	Pertikursal	Levonorgestrel Ethinylestradiol	ja
21	0,2	androgenetische Alopezie	Ortho-Novum	Norethisteron Mestranol	ja
22	0,2	androgenetische Alopezie	keine Angaben	--	--
23	0,2	androgenetische Alopezie	Yermonil	Lynestrenol Ethinylestradiol	ja
24	0,25	dto.	Trisequenz	Estradiol	--
25	0,2	dto.	Hormomed	Östriol	--
26	0,2	dto. und Akne	keine Angaben	--	--
27	0,1	dto. und Hirsutismus	Perikursal	Levonorgestrel Ethinylestradiol	ja
28	0,2	Akne	Yermonil	Lynestrenol Ethinylestradiol	ja

Bei den ersten drei Patientinnen dieser Gruppe bestand eine Unsicherheit der Untersucher in Bezug auf die Beurteilung des Androgenisierungssymptoms. Der einweisende Arzt hatte einen Hirsutismus diagnostiziert, der untersuchende Arzt in der endokrinologischen Ambulanz beurteilte die vermehrte Behaarung der Patientinnen als nicht männlich betont, d. h., als eine Hypertrichose. Patientin Nr. 18, die zur Abklärung von Hirsutismus und Akne kam, gab an, diese Symptome seien schon bei einer vorangegangenen Kortikoidbehandlung bemerkt worden.

Patientin Nr. 19 kam wegen einer verstärkten Oberlippenbehaarung, unter der, ihren Angaben zufolge, auch andere weibliche Mitglieder ihrer Familie litten.

In Tabelle 4 werden zehn Patientinnen zusammengefaßt, die das Präparat Diane^R zur Therapie von Androgenisierungssymptomen verordnet bekamen. Die Patientinnen wurden i. d. R. nicht in der endokrinologischen Ambulanz betreut, sondern kamen nur zur Testosteronkontrolle. Diane^R ist ein Kombinationspräparat, das außer den Östrogen Äthinylöstradiol, den stark antigonadotropen und antiandrogen wirksamen Gestagen Zypoteronazetat enthält.

TABELLE 4

Pat. Nr.	T µg/l	Leitsymptom	Präparat Handelsname	generic
29	0,2	Hirsutismus	Diane	Äthinylöstradiol, Zypoteronazetat
30	0,2	dto.	dto.	
31	0,25	dto.	dto.	
32	0,25	dto.	dto.	
33	0,2	dto.	dto.	
34	0,2	androgenetische Alopezie	dto.	
35	0,2	dto.	dto.	
36	0,2	dto.	dto.	
37	0,1	dto. und Akne	dto.	
38	0,25	Akne	dto.	

4.2.2.2 Andere Medikamente (n=2)

TABELLE 5 faßt beide Patientinnen zusammen:

Pat. Nr.	T µg/l	Leitsymptom	Medikamente
39	0,2	Rosazea	Fluocortolon
40	0,2	Akne	Zytostatika

Patientin Nr. 39 wurde seit 6 Wochen mit Ultralan^R (Fluocortolon) behandelt. Zusätzlich hatte sie eine sekundäre Amenorrhoe.

Patientin stand unter zytostatischer Behandlung wegen eines Chorionkarzinoms.

4.2.3 Patientinnen ohne Zyklusstörungen (n=23)

Von den 73 untersuchten Patientinnen hatten 23 regelrechte Periodenblutungen, so daß eine relativ intakte Ovarialfunktion angenommen werden konnte. Diese Hauptgruppe wurde in zwei weitere Gruppen unterteilt, wobei zusätzliche Erkrankungen bzw. pathologische Befunde im nicht-gynäkologischen Bereich berücksichtigt wurden.

4.2.3.1 Patientinnen mit anderen pathologischen Befunden (n=5)

TABELLE 6 gibt eine Übersicht dieser Gruppe:

Pat. Nr.	T µg/l	Leitsymptom	zusätzliche Erkrankung bzw. pathologischer Befund ¹⁾
41	0,2	androgenetische A.	Multiple Sklerose
42	0,2	dto.	Retrobulbärneuritis
43	0,25	dto.	Schmetterlingserythem
44	0,2	Hirsutismus	Hypothyreose
45	0,2	Alopezie	Hyperthyreose

1)=im nicht-gynäkologischen Bereich, A = Alopezie

Bei Patientinnen Nr. 41 und 42 wurde vor 12 Jahren eine Multiple Sklerose diagnostiziert bzw. es wurde der Verdacht auf eine Multiple Sklerose auf Grund einer Retrobulbärneuritis geäußert. Beide kamen mit dem Leitsymptom einer androgenetischen Alopezie. Die Testosteronbestimmung ergab bei beiden Patientinnen einen erniedrigten Wert von $0,2 \mu\text{g/l}$.

Patientin Nr. 43 kam zur Testosteronkontrolle wegen einer starken Alopezie. Zusätzlich wurde bei ihr ein Schmetterlingserythem an typischer Stelle gefunden. Die Testosteronbestimmung ergab einen Wert von $0,2 \mu\text{g/l}$.

Patientin Nr. 44 hatte einen Hirsutismus. Die von ihr angegebene Schilddrüsenunterfunktion wurde mit Euthyrox^R behandelt. Der Testosteronwert lag bei $0,2 \mu\text{g/l}$.

Patientin Nr. 45 kam mit dem Leitsymptom Alopezie. Zusätzlich hatte sie eine Hypothyreose. Der Testosteronwert lag bei $0,2 \mu\text{g/l}$.

4.2.3.2 Ohne andere pathologischen Befunde (n=18)

Patientinnen Nr. 46 bis 63 werden in TABELLE 7 zusammengefaßt.

TABELLE 7

Pat. Nr.	T µg/l	Leitsymptom	Sonstiges
46	0,2	Ehesterilität	BTK biphasisch, Akne
47	0,15	dto.	Prol. 358 µU/ml, FSH 20 U/L, LH 21 U/L
48	0,25	dto.	BTK biphasisch, Prol. 206 µU/ml
49	0,2	Akne	
50	0,2	Hirsutismus	
51	0,2	androgenetische A.	
52	0,2	dto.	
53	0,2	dto.	
54	0,2	dto.	
55	0,2	dto.	
56	0,2	dto.	
57	0,2	dto.	
58	0,2	dto.	
59	0,2	dto.	
60	0,2	dto.	
61	0,2	dto.	
62	0,2	dto.	
63	0,25	dto.	

A= Alopezie

Diese Patientinnen kamen zur Abklärung eines oder mehrerer Androgenisierungssymptome. Es lagen keine Angaben über weitere Erkrankungen bzw. andere pathologischen Befunde vor. Die meisten Frauen dieser Gruppe wurden von der Dermatologischen Klinik überwiesen, um eine gynäkologische Ursache der androgenetischen Alopezie bzw. des Hirsutismus oder der Akne auszuschließen. Da der Testosteronwert nicht erhöht und der genitale Tastbefund eben-

so unauffällig war, wurden diese Patientinnen weiterhin in der Dermatologischen Klinik betreut.

Bei den ersten drei Patientinnen (Nr. 46 bis 48) bestand eine primäre Ehesterilität, wobei Patientin Nr. 46 zusätzlich eine Akne hatte.

Patientinnen Nr. 46 und 48 hatten biphasische Basaltemperaturkurven. Die restlichen Hormonbestimmungen waren bei Patientin Nr. 47 (FSH 20 U/l, Prolaktin 358 μ U/L) und Patientin Nr. 48 (Prolaktin 206 μ U/L) ebenso normal.

4.2.4 Patientinnen mit Zyklusstörungen (n=10)

Zehn Patientinnen wurden in die endokrinologische Ambulanz zur Abklärung von Androgenisierungssymptomen und Zyklusstörungen überwiesen. Diese Hauptgruppe wurde ebenfalls in zwei Untergruppen eingeteilt, und zwar je nachdem ob weitere Erkrankungen oder pathologischen Befunde vorlagen.

4.2.4.1 Mit anderen pathologischen Befunden (n=4)

TABELLE 8 faßt diese Untergruppe zusammen.

(Tabelle 8 siehe nächste Seite)

TABELLE 8

Pat. Nr.	T µg/l	Leitsymptom und Zyklusstörung	zusätzlicher pathol. Befund	Sonstiges
64	0,2	Hirsutismus nur an Bauch und Beine sekundäre Amenorrhoe	Akromegalie	LH 10 U/l, Prol. 104 µU/ml
65	0,2	primäre Amenorrhoe	partielle HVL-Insuffizienz	FSH nicht meßbar, da zu niedrig, LH 1,6 U/L, Prol. 555 µU/l, 17-K. =3,3 mg/d
66	0,2	Alopezie, sekundäre Amenorrhoe	psychologische Ursache (?)	LH 26 U/l, Prol. 86 µU/ ml, 17-K. 7,5 mg/d
67	0,25	Hirsutismus, Oligomenorrhoe	Hyperprolaktinämie	Prol. 766 µU/ml

Zusatzblatt zu Seite 20

Ziffer:

4.2.4.1 Mit anderen pathologischen Befunden (n=5)

Patientin Nr. 64 hatte eine seit 7 Jahren bekannte Akromegalie. Sie wurde wegen eines Hirsutismus und einer sekundären Amenorrhoe in die Frauenklinik überwiesen. Die vermehrte Behaarung wurde lediglich an Bauch und Beinen festgestellt. Folgende Hormonbestimmungen wurden bei ihr durchgeführt: Prolaktin 104 μ U/ml, LH 10 U/1, Testosteron 0,2 μ g/1.

Patientin Nr. 65 hatte eine sekundäre Hypothyreose mit partieller Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, die in der Medizinischen Klinik Innenstadt diagnostiziert wurde. Folgende Befunde und Hormonwerte wurden bei ihr erhoben: fehlende Behaarung der Axillen und der Pubesregion, fehlende Brustentwicklung, primäre Amenorrhoe, FSH nicht meßbar, da zu niedrig, LH 1,6 U/1, Prolaktin 555 μ U/ml, Testosteron 0,2 μ g/1, 17-Ketosteroide 3,3 mg/d.

Patientin Nr. 66 war eine 16-jährige Jugendliche, die wegen einer starken Alopezie und einer sekundären Amenorrhoe kam. Diese Symptome waren nach dem tödlichen Unfall ihres Vaters vor zwei Jahren aufgetreten. Folgende Werte wurden bei ihr bestimmt: LH 26 U/1, Prolaktin 86 μ U/1, 17-Ketosteroide 7,5 mg/d.

Patientin Nr. 67 kam wegen einer Oligomenorrhoe und einen Hirsutismus. Die Bestimmung des Prolaktin erwies einen erhöhten Wert (766 μ U/ml).

4.2.4.2 Ohne andere pathologischen Befunde (n=6)

Sechs Patientinnen (Nr. 68 bis 73) kamen zur Abklärung von Androgenisierungssymptomen und Zyklusstörungen.

TABELLE 9 zeigt eine Übersicht dieser Gruppe.

TABELLE 9

Pat. Nr.	T $\mu\text{g/l}$	Leitsymptom	Zyklus	Sonstiges
68	0,2	Zyklusstörungen	sekundäre Amenorrhoe	BTK monophasisch, FSH 221 U/l, LH 31 U/l, Prol.= 315 $\mu\text{U/ml}$, KPI= 0/51/49/0, EI=1%
69	0,2	Hirsutismus	Oligomenorrhoe	
70	0,2	dto.	dto.	
71	0,2	Alopezie	dto.	
72	0,15	dto.	dto.	
73	0,2	Labienhypertrophie	sekundäre Amenorrhoe	Barr-Test normal

Patientin Nr. 68 kam zur Abklärung einer sekundären Amenorrhoe. Folgende Befunde wurden bei ihr festgestellt: monophasische Basaltemperaturkurve, erhöhtes FSH (221 U/l), normales LH (31 U/l), Normoprolaktinämie (315 $\mu\text{U/ml}$), Linksverschiebung im Karyopyknoseindex (0/51/49/0), Eosinophilieindex von 1 %. Es wurde eine primäre Ovarialinsuffizienz diagnostiziert. Der erniedrigte Testosteronwert betrug sowohl bei ihr als auch bei Patientin Nr. 69 und 70, die zur Abklärung des Hirsutismus kamen, 0,2 $\mu\text{g/l}$. Patientinnen 71 und 72 kamen mit dem Leitsymptom Alopezie und hatten erniedrigte Testosteronwerte (0,2 bzw. 0,15 $\mu\text{g/l}$). Prolaktin- und Gonadotropinwerte waren bei beiden unauffällig (LH 51 U/l, bzw. LH 75 U/l, Prolaktin 325 $\mu\text{U/ml}$ bzw. 242 $\mu\text{U/ml}$).

Patientin Nr. 73 kam zur Abklärung einer Labienhypertrophie. Die 13jährige Patientin hatte ein normales Barr-Testergebnis (28 % positiv). Die Menarche war mit 12 Jahren eingetreten. Seitdem erfolgte keine Periodenblutung mehr. Der Testosteronwert lag bei 0,2 µg/l.

5. Diskussion

Testosteron wird zu jeweils 25 % im Ovar und in der Nebennierenrinde und zu 50 % aus Androstendion synthetisiert (7). Die periphere Umwandlung der Testosteronprä hormone (Androstendion) findet u. a. in der Leber und in der Haut statt. Als weiteren Testosteronvorläufer spielt das in der Nebennierenrinde gebildete Dehydroepiandrosteron (DHEA) und das Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) eine wenn auch untergeordnete Rolle (3-5 % werden zu Testosteron umgewandelt (20)). Die aus Sekretion und Konversion gebildete Gesamttestosteronmenge in einem Zeitabschnitt wird als Produktionsrate bezeichnet. Sie beträgt laut einer Untersuchung von Bardin und Lipsett (4) bei der gesunden Frau $230 \pm 33 \mu\text{g}/24 \text{ h}$.

Das wichtigste Trägerprotein des Testosterons ist das sexual-hormon-bindende Globulin (SHBG). Durch die Bindung an SHBG ist nur ca. 1 % des Testosterons frei und somit biologisch aktiv (45). Die SHBG-Synthese wird durch Östradiol bzw. Testosteron beeinflusst. Burke und Anderson (8) postulierten eine "Waage-Modell", wodurch bei einer relativen bzw. absoluten Hypoöstrogenämie die SHBG-Synthese durch Testosteron gehemmt wird, so daß die freie Testosteronfraktion ansteigt. Umgekehrt sinkt die freie Testosteronfraktion durch eine Zunahme der SHBG-Konzentration bei einer Hyperöstrogenämie. Zusätzliche Faktoren können die SHBG-Synthese beeinflussen, wie z. B. die Überproduktion oder der Mangel an Schilddrüsenhormon (15) (39), die Überproduktion an somatotropes Hormon bei der Akromegalie (5) (34) und die Schwangerschaft (45).

Die metabolische Clearance rate, also die Blutmenge, die pro Zeiteinheit vom Steroid vollständig gereinigt wird,

wird von der SHBG-Konzentration mitbestimmt (45). Eine Erhöhung der freien Testosteronfraktion geht mit einer Erhöhung der metabolischen Clearance rate von Testosteron einher (45).

Die Gesamtestosteronkonzentration setzt sich wie bereits erwähnt aus der direkten Testosteronsekretion im Ovar und in der Nebennierenrinde und aus der Konversion der ebenfalls im Ovar und der Nebennierenrinde gebildeten Prähormone. Ein Ausfall dieser Produktionsstätten bzw. der zentralen, übergeordneten Zentren (Hypothalamus, Hypophyse) können einen Testosteronmangel bei der Frau verursachen. Folgende pathologischen Zustände können mit einem erniedrigten Gesamtestosteronspiegel im peripheren venösen Blut der Frau einhergehen.

Hypothalamisch bedingte Endokrinopathien haben oft einen hypogonadotropen Hypogonadismus zur Folge. Die häufigsten Ursachen sind Tumore, eitrige Entzündungen und Traumen (27). Folgende Zustände haben eine hypothalamisch bedingte sekundäre Ovarialinsuffizienz zur Folge: kongenitaler hypothalamisch-hypophysärer Zwergwuchs, Chiari-Frommel-Syndrom, Laurence-Moon Biedl-Syndrom, Prader-Labhardt-Willi-Syndrom und Kallmann-Syndrom (27). Darüberhinaus können eine Anorexia mentalis, Psychosen, Streß und schwere Allgemeinerkrankungen zu einer hypothalamischen Dysfunktion führen (27).

Hypophysäre Lesionen können ebenfalls einen hypogonadotropen Hypogonadismus zur Folge haben. Zu den häufigen Ursachen zählen die postpartale Nekrose (Sheehan Syndrom), Traumen Tumore und Zysten. Die Raumförderung expansiver Tumore verursacht eine Druckatrophie des restlichen Drüsengewebes. Eine Destruktion der Hypophyse mit partieller oder kompletter Insuffizienz kann bei eitrigen oder chronisch-granulo-

matösen Entzündungen entstehen, z. B. bei Keilbeineiterungen, Sinus-ca-vernus-Thrombosen oder einer Tuberkulose (27). Eine angeborene Dystopie des Hypophysenhinterlappens kann zu einer Unterbrechung der hypothalamohypophysären Bahnen und somit zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus führen (27).

Ein Ausfall der Nebennierenrinde mit Verminderung der Testosteronproduktion ist bei folgenden kongenitalen Erkrankungen der Fall:

M. Schilder, die Lipoidhyperplasie der NNR und der 17-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel (27). Zu den erworbenen Ursachen einer Nebennierenrindeninsuffizienz zählen die idiopathische Nebennierenrindenatrophie ("Immunadrenalitis") (18) und die Destruktion des Organs u. a. durch eine Tuberkulose, durch Pilze oder eine Amyloidose (18).

Eine primäre Ovarialinsuffizienz mit primärer Amenorrhoe findet man bei der Ovarialhypoplasie, der Ovarialdysgenese und der Agonadismus (27). Diese Erkrankungen können u. U. eine Verminderung der Testosteronproduktion verursachen. Eine primäre Ovarialinsuffizienz mit sekundärer Amenorrhoe und niedrige Testosteronwerte kann durch einen feminisierenden Tumor und durch den Eintritt der Menopause bedingt sein (27).

In unserem Patientinnenkollektiv konnte man auf Grund der Befunde ein physiologisches Erlöschen der Ovarialfunktion bei rund einem Fünftel der Fälle feststellen. Die Altersveränderungen im Ovar betreffen zunächst die Follikel, die Androgenproduktion im Stroma bleibt noch erhalten (16). Der Testosteronspiegel nimmt dann mit den allgemeinen degenerativen (Gefäßsklerose) Altersveränderungen im Senium ab (16). Der Testosteronspiegel nimmt dann mit den allgemeinen degenerativen (Gefäßsklerose) Altersveränderungen im Senium ab (16). Die bekannten Androgenisierungserscheinungen in der

Menopause sind auf den relativen Östrogenmangel zurückzuführen (37). Dieser hat über die Abnahme der SHBG-Synthese eine Potenzierung der Testosteronwirkung zur Folge (8) (41). Die Abnahme des E_2/T -Indexes (Östradiol/Testosteron-Indexes) führt zur Bildung von Androgenisierungssymptomen (35).

Die Unterdrückung der Ovarialfunktion während der Einnahme von Medikamenten führte bei ca. 1/3 der Fälle zu niedrigen Testosteronwerten. In den meisten Fällen handelte es sich um orale Ovulationshemmer, die durch ihre antigonadotrope Wirkung eine Herabsetzung der Hormonproduktion im Ovar zur Folge haben. Die Derivate der Gestagens Nortestosteron (Ethisteron, Norethisteron, Lynestrenol, Norethisteronönanthrat, Norgestrel) können auf Grund ihrer androgenen "Restwirkung" Androgenisierungssymptome wie androgenetische Alopezie, Hirsutismus und Akne verursachen (14) (36). Ein möglicher Zusammenhang zwischen den Beschwerden dieser Patientinnen und den Nebenwirkungen dieser Gestagene ist in Betracht zu ziehen. Victor und Mitarbeiter (44) postulieren einen direkten Androgenisierungseffekt durch die Abnahme der SHBG-Konzentration beim Überwiegen des Gestagenanteils mancher steroidaler Antikonzeptiva. Abraham und Mitarbeiter (3) fanden eine Vermehrung des DHEA-S durch die Einnahme von Östrogenen. Inwieweit diese Androgenvermehrung zu Vermännlichungssymptomen führen kann, ist jedoch unklar.

Die Situation der Patientinnen, die das Präparat Diane^R verordnet bekamen, bedarf der näheren Erläuterung. Diese Patientinnen hatten Vermännlichungserscheinungen, die gezielt mit dem antiandrogenhaltigen Präparat Diane^R therapiert wurden. Die Testosteronbestimmung diente lediglich zur Therapiekontrolle. Während der Einnahme von Zyproteronazetat und Äthinylöstradiol (die Wirksubstanzen dieses Medikamentes) findet ein Testosteronabfall statt (26). Dieser ist auf die antigonadotrope Wirkung von Diane^R zurückzuführen. Die antiandrogene Wirkung beruht auf die kompeti-

tive Hemmung von Dihydrotestosteron im Zytoplasma und dadurch die Hemmung der Wanderung der Androgenrezeptors in den Zellkern (6).

Sowohl Kortikoide als auch Zytostatika können zu einer sekundären Ovarialinsuffizienz und zu einem Ausfall der Periodenblutung führen (36). Zu den Nebenwirkungen langzeitiger Kortikoidtherapie zählen u. a. Akne und Hirsutismus (13). Ob eine Rosazea, also eine Hauterkrankung, die zum akneiform-seborrhoischen Formenkreis gezählt wird (29), als Nebenwirkung der synthetischen Kortikoidgabe in Frage kommt, ist unklar (Patientin Nr. 39). Gesichert scheint indes die durch Kortikoidgabe resultierende Verminderung der SHBG-Konzentration (47), die einen Anstieg der freien Testosteronfraktion zur Folge hat. Insgesamt hemmt die exogene Zufuhr von Kortikoide die hypothalamisch-hypophysären Regulationszentren, so daß die Testosteronproduktion im Ovar und in der Nebennierenrinde unterdrückt wird.

Verschiedene Patientinnen in unserem Kollektiv hatten Erkrankungen, die eine sekundäre Ovarialinsuffizienz und niedrige Testosteronwerte, Zyklusstörungen und Symptome wie Hirsutismus oder Alopezie verursachen können.

So kann die Tumorexpansion bei der Akromegalie einen Ausfall der Gonadotropine zur Folge haben. Die daraus resultierende sekundäre Ovarialinsuffizienz kann mit einer sekundären Amenorrhoe und niedrigen Testosteronwerten einhergehen (Patientin Nr. 64). Das somatotrope Hormon hemmt die SHBG-Synthese (34), so daß die freie Testosteronfraktion zunimmt. Zusätzlich stimuliert das STH (somatotrope Hormon) direkt die Hautanhangsgebilde (27). Es kommt zur Ausbildung der für die Akromeglie typischen Merkmale wie Salbengesicht, Hyperhidrose und zuweilen Hirsutismus (25).

Ähnliche Verhältnisse charakterisieren den hypogonadotropen Hypogonadismus bei der Patientin mit der Pubertas tar-

da (Patientin Nr. 65). Der traumatisch bedingte Ausfall des TSH (schilddrüsenstimulierendes Hormon) und der Gonadotropine bewirkten eine sekundäre Hypothyreose und fehlende Menarche und Thelarche. Der erniedrigte Testosteronwert läßt sich u. U. als Folge der sekundären Ovarialinsuffizienz mit primärer Amenorrhoe interpretieren. Die Patientin hatte zusätzlich einen Haarausfall. Der durch den Schilddrüsenhormonmangel bedingten Hypometabolismus kann eine Alopezie zur Folge haben (25).

Psychogen-psychoreaktive Störungen bewirken über das limbische System funktionelle Änderungen im Hypothalamus und in der Hypophyse. Die daraus resultierende sekundäre Ovarialinsuffizienz kann eine Testosteronminderproduktion verursachen. Psychische Insulte können gleichzeitig eine Alopezie auslösen (25) (Patientin Nr. 66).

Das Patientinnenkollektiv weist einen Fall mit Hyperprolaktinämie, Hirsutismus und Oligomenorrhoe auf (Patientin Nr. 67). Laut einigen Untersuchungsergebnissen geht eine Hyperprolaktinämie oft mit einer Erhöhung des Dehydroepiandrosterons und des Dehydroepiandrosteron-Sulfats einher (42). Die Hypogonadotropinämie (18) bei der Hyperprolaktinämie kann zu einer Abnahme der Testosteronproduktion im Ovar führen.

Ein Drittel der Patientinnen (Nr. 46 bis 63) hatte erniedrigte Testosteronwerte ohne Zyklusstörungen. Regelmäßige Periodenblutungen sprechen gegen eine funktionell wirksame hormonelle Fehlregulation. In dieser Gruppe ist der niedrige Testosteronwert nicht als Zeichen einer Ovarialinsuffizienz zu deuten. Vielmehr konnte für diesen Befund keine erkennbare Ursache gefunden werden. Die angegebenen Androgenisierungssymptome (eine Mehrzahl der Patientinnen kam wegen einer androgenetischen Alopezie) können als

idiopathisch bezeichnet werden.

Rund 10 % des untersuchten Kollektivs hatte Zyklusstörungen (dysfunktionelle Blutungen bzw. sekundäre Amenorrhoe), die mit Androgenisierungssymptomen und niedrigen Testosteronwerten einhergingen. (Patientinnen Nr. 68 bis 73). In diesen Fällen lag es ebenfalls nahe, die niedrigen Testosteronwerte als Folge der Ovarialinsuffizienz anzusehen. Es lagen keine Befunde bei diesen Patientinnen vor, die eine mögliche Ursache der Androgenisierungssymptome erkennen ließ.

Die Indikation zur Testosteronbestimmung ist ohne Zweifel beim Auftreten von Androgenisierungssymptomen gegeben. In erster Linie geht es darum, einen androgenproduzierenden Tumor auszuschließen. Liegt der Testosteronwert unter $1,0 \mu\text{g/l}$, so ist z. B. ein Hirsutismus eher auf eine funktionelle Sekretionsstörung oder auf eine gesteigerte "Utilisation" zurückzuführen (32). Grenzwertige Testosteronwerte erfordern bei plötzlich aufgetretenen oder sich rasch entwickelnden Androgenisierungssymptomen eine Wiederholung der Bestimmung, sowie die Messung der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin oder die Bestimmung der DHEA- bzw. der DHEA-S-Serumkonzentration, da Nebennierenrindentumore mit ausschließlicher Erhöhung dieser beiden Hormone beobachtet werden (2). Auch bei Fehlen einer Galaktorrhoe ist eine Prolaktinbestimmung angezeigt, da einer Hyperprolaktinämie oft mit einer Erhöhung der DHEA-S einhergehen kann (42).

Bei der Bestimmung der Testosteronkonzentration empfehlen manche Autoren (20), eine mehrmalige Blutentnahme (z. B. eine dreimalige Blutentnahme zwischen 8 und 10 Uhr morgens in der frühen Follikelphase (20)), um die zirkadianen und zyklusabhängigen Testosteronschwankungen Rechnung zu tragen (1) (9) (22) (23).

Auch sollte hinsichtlich der Indikation zur Testosteronbestimmung die Androgenisierungssymptomatik, wenn möglich

einer standardisierten Skala anzugleichen, um nachträgliche Mißverständnisse zu vermeiden. Der Hirsutismus wurde u. a. von Ferriman und Gallwey standardisiert (12). Diese Skala erlaubt eine Differenzierung des Haarkleides nach Stärkegrad und Verteilung. Oftmals ist eine diffuse Alopezie als androgenetisch beurteilt worden. Diese Verwechslung ist in Anfangsstadien der androgenetischen Alopezie durchaus möglich (46). Die androgenetische Alopezie ist lediglich durch einen Trichogramm objektivierbar. Dieser sollte den pathognomonischen Befund einer Vermehrung der telogenen Haarwurzel im Parietalbereich und physiologische Verhältnisse im Okzipitalbereich aufweisen (46). Zu beachten ist auch, daß die androgenetische Alopezie bei der Frau v. a. durch einen parietalen Haar- ausfall mit erhaltenem frontalen Randbezirk gekennzeichnet ist (46).

Unsere Untersuchung hat gezeigt, daß bei 5 % des Patientenkollektivs eine medikamentös bedingte Unterdrückung der Ovarialfunktion als Ursache der niedrigen Testosteronwerte in Frage kam .

Im verbleibenden Anteil der Patientinnenpopulation fand man bei 50 % der Fälle eine Ovarialinsuffizienz, die u. U. eine differentialdiagnostische Abklärung der Nebennierenrinde bzw. der hypothalamohypophysären Zentren erforderlich macht.

Die übrigen 50 % der Patientinnen hatten regelmäßige Zyklen, so daß eine funktion wirksame hormonelle Ovarialinsuffizienz unwahrscheinlich war. Je nach Beurteilung der Symptomatik ist eine weitere Abklärung der Nebennierenrinde erforderlich.

6. Zusammenfassung

Eine Patientinnenpopulation aus 73 Fällen mit niedrigen Testosteronkonzentrationen ($=0,25 \mu\text{g/l}$) wurde untersucht. Die Inzidenz erniedrigter Werte der in der Zeit vom 1.6. 1977 bis zum 15. Februar 1982 insgesamt durchgeführten Testosteronbestimmungen lag bei 10 %. Die erniedrigten Testosteronwerte lagen zwischen 0,1 und $0,25 \mu\text{g/l}$. Die Bestimmung erfolgte auf Grund von Androgenisierungssymptomen, die mit folgender Häufigkeit angegeben wurden: androgenetische Alopezie (52 %), Hirsutismus (27 %), Zyklusstörungen bzw. Sterilität (10 %), Akne, Veränderungen der Geschlechtsorgane (z. B. Klitorishypertrophie) und Stimmvertiefung.

Für alle Gruppen ist eine Bestimmung der DHEA- bzw. DHEA-S-Konzentration im Serum mit Vermännlichungssymptomen indiziert, da Nebennierenrindentumore mit ausschließlicher Erhöhung dieser beiden Hormone beobachtet wurden (2). Wird Testosteron und DHEA- bzw. DHEA-S bestimmt, so kann man bei 95 % der Fälle mit Hirsutismus einen pathologischen Befund nachweisen (2). Gleichfalls ist eine Hyperprolaktinämie auszuschließen.

Rund 35 % der Patientinnen hatten einen erniedrigten Wert während der Einnahme von Medikamenten (Sexualsteroiden). Diese hatten eine Unterdrückung der Ovarialfunktion zur Folge, so daß eine Abnahme der Testosteronproduktion stattfand.

50 % der restlichen Patientinnen hatten regelmäßige Zyklen. Eine funktionell wirksame hormonelle Ovarialinsuffizienz war bei diesen Patientinnen unwahrscheinlich.

Im verbleibenden Anteil des Patientinnenkollektivs (bei 50 %) fand man eine Ovarialinsuffizienz, die eine weitere diagnostische Abklärung der hypothalamo-hypophysären Funktion erforderlich macht.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

=====

1. Abraham GE; Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. J. Clin Endocrinol Metab 39:340, 1976.
2. Abraham GE, Manlimos FS: The role of the adrenal cortex in hirsutism
In: James VHT, Seri M., Giusti G., Martini L(eds): The endocrine function of the human adrenal cortex. Academic Press London, S.325 (1978)
3. Abraham GE, Maroulis GB; Buster GE, Chang RI, Marshall JR: Effects of dexamethasone on serum cortisol and androgen levels in hirsute patients. Obstet Gynecol 47:395, 1976.
4. Bardin CW, Lipsett MB: Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. J. Clin Invest 46:891, 1967.
5. Bergink EW, Wolf DL, Wittcliff JL, Bruning GJ, Bryson MF, Forbes GB:
Testosterone-Est.-Binding Globulin in Patients with Turners Syndrome: Effect of Estrogen and Acute Growth Hormone Administrations
6. Bruchosky N: Molekulare Wirkung von Androgenen und Antiandrogenen. IN:
Androgenisierungserscheinungen bei der Frau. Vorträge und Diskussionen 23., 24. Febr. 1979, Hrgb. Hammerstein J. u. a. Excerpta
7. Breuer H: Androgenproduktion bei der Frau. IN:
Androgenisierungserscheinungen bei der Frau. 23.-24.2.1979 Vorträge und Diskussionen. Hrgb. Hammerstein J. u. a. Excerpta Medica

8. Burke CW., Anderson DC: Sex hormon binding globulin is an estrogen amplifier. *Nature* 240:38, 1972.
9. Dawood MY, Saxena BB: Plasma testosterone and dihydrotestosterone in ovulatory cycles. *Am J. Obstet Gynecol* 126:430, 1976.
10. Ettinger, B. Golditch IM: Medroxyprogesterone acetate for the evaluation of Hypertestosteronism in hirsute women. *Fertil Steril* 28:1285, 1977
11. Ettinger B, Goldfield EB, Burrill KC, v. Werder K, Forsham PH: Plasma Testosterone stimulation-suppression dynamics in hirsute women; correlation with long term therapy. *Am J Med* 54:195 (1973)
12. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endoc Metab* 21:1440, 1961.
13. Fiegel G: Kortikoid-Nebenerscheinungen, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York 1979
14. Forth W, Henschler D, Rummel W: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. BI Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich, 1977.
15. Gordon GG, Southren AL, Tochimoto S, Rand JJ, Olivo J: Effects of hyperthyroidism and hypothyroidism on the metabolism of testosterone and androstendione in man. *J. Clin Endoc Metab* 29:164, 1969.
16. Gould JI, Josimovizch JB: *Gynecologic Endocrinology*. Harper & Row Publishers, Hagerstown, 1980.

17. Gray CM, James VHT: Hormones in blood. Vol 1. Academic Press London, New York, San Francisco, 1979.
18. Gross R, Schölmerich P: Lehrbuch der Inneren Medizin. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart New York, 1977.
19. Hammerstein J: Möglichkeiten und Grenzen der endokrinen Therapie. In: Androgenisierungserscheinungen bei der Frau. Vorträge und Diskussionen. 23.-24. Febr. 1979, Excerpta Medica, Hrgb. Hammerstein J. u. a.
20. Hammerstein J. Schwartz U., Moltz L: Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz. Gynäkologie 14:119, 1981.
21. Hatch R, Rosenfield RL, Moon KH, Tredway D: Hirsutism: Implications, etiology and management. Am J. Obstet Gynecol 140:815 (1981)
22. Ismail AAA, Davidson DW, Sonka AR, Barnes EW, Irvine WJ, Kilimnik H, Derbeeken Y v.: The evaluation of the role of androgens in hirsutism and the use of the new antiandrogen CPA for therapy. J. Clin Endoc Metab 39:81, 1974
23. James VHT, Rippon AE, Jacobs HS: Plasma androgens in patients with hirsutism. IN: The endocrine function of the human ovary. Hrgb. James VHT, Serio M, Giusti G, Academic Press London 1976
24. Kirschner MA, Jacobs JB: Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site(s) of androgen overproduction in hirsute females. J Clin Endoc Metab 33:199 (1971)
25. Korting GW (Hrgb.): Dermatologie in Praxis und Klinik Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1980.
26. Kuttann F, Rigau K, Wright F, Mauvais-Jarvis, P: Treatment of Hirsutism by oral cyproteronacetate and percutaneous estradiol. J Clin Endoc Metab 51:1107, 1980.

27. Lebhardt A.: Klinik der Inneren Sekretion, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1978
28. Lipsett MB, Migeon CJ, Kirschner MA, Bardin CW: Physiological Basis of disorders of androgen metabolism. Ann Int Med 68:1327, (1968)
29. Marghescu S, Wolff HH: Untersuchungsverfahren in Dermatologie und Venerologie. J. F. Bergmann-Verlag, München 1977
30. Maroulis GB, Abraham GE: Ovarian and adrenal contribution to peripheral steroid levels in postmenopausal women. Obstet Gynecol 48:150, 1976
31. Mathur RS, Moody LO, Landgrebe S, Williamson HO: Plasma androgens and sex hormone-binding globulin in the evaluation of hirsute females. Fertl Steril 35:29, 1981.
32. Mauvais-Jarvis P
Hirsutism. Monographs on Endocrinology. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981.
33. Meikle AW, Strigam JD, Wilson DE, Dolam LI: Plasma 5-alpha-reduced androgens in men and hirsute women: role of adrenals gonads. J Clin Endoc Metab 48:969 (1979)
34. deMoor P, Heyns W, Bouillon R:
Growth Hormone and the Steroid binding -Globulin of human plasma.
J Steroid Biochem 3:593, 1972.
35. Motohashi T, Wu CH, Abdel-Rahman HA, Mikkail G:
Estrogen/androgen balance in health and disease. Am J Obstet Gynecol 135:89, 1979
36. Rote Liste 1980, Hrgb. Bundesverband der Pharmazeutischer Industrie e. V., Editio Cantor, Aulendorf. Württ.

37. Schmidt-Matthiesen H:
Gynäkologie und Geburtshilfe, F.K. Schattauer Verlag,
Stuttgart New York, 1979.
38. Speroff: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infer-
tility. Glass RH, Nathan KG, The Williams + Wilkins
Co., Baltimore 1973
39. Southren AL, Olivo J. Gordon GG, Vittek J, Brener J.
Rafii F: The conversion of androgens to estrogens in
hyperthyroidism. J Clin Endoc Metab 38:207,1974.
40. Strickler RG, Wiest WG, Borth R, Woolever AG:
Daily and circadian variations in serum free testo-
steron levels are not clinically significant. Am J
Obstet Gynecol 140:317,1981.
41. Tulchinsky D, Chopra IJ:
Estrogen androgen imbalance in patients with hirsutism
and Amenorrhea. J. Clin Endoc Metab 39:164 (1974)
42. Vermeulen A, Ardo S:
Prolactin and adrenal androgen secretion. Clin Endoc
8:295,1978
44. Victor A, Weiner E, Johanson EDB:
Sex-hormone Binding Globulin: The carrier protein for
d -Norgestral. J Clin Endoc Metab 43:244,1976.
45. Wyss HI, Huber PR: Transport und Clearance der Androgene
bei der Frau. In: Androgenisierungserscheinungen bei
der Frau. Vorträge und Diskussionen. 23., 24. Febr. 1979,
Hrgb. Hammerstein J. u. a. Excerpta Medica
46. Zaun H.: Hirsutismus und androgenetische Alopsezie.
Klinik und Diagnostik. In: Androgenisierungserscheinun-
gen bei der Frau. Vorträge und Diskussionen, Berlin,
23., 24. Febr. 1979, Excerpta Medica. Hrgb. Hammerstein J.
u. a.

Nachtrag:

43. Vermeulen A, Verdonck L, Streater, VD, Orie N:
Capacity of the TBG in human plasma and influence of
specific binding of testosterone on its metabolic
clearance rate. J Clin Endoc Metab 29:1479, 1969.
47. Maroulis GB: Evaluation of Hirsutism and Hyperandrogenemia
Fertil Steril Vol 36 No. 3, 1981.

LEBENS LAUF

=====

Am 4. Januar 1955 wurde ich, Stephanie Myra Schwartz, als Tochter des Kaufmann Myer F. Schwartz und seiner Ehefrau, Victoria G. Schwartz, geb. Bangug Guzman, in Passay City-Manila (Philippinen) geboren.

Von 1956 bis 1966 wohnte ich mit meiner Familie in Barcelona, Spanien. Dort besuchte ich die Schweizer Schule bis zur 6. Klasse. Anschließend siedelte meine Familie nach Tokio, Japan, über, wo ich die Deutsche Schule bis zur 9. Klasse besuchen konnte. Im Jahre 1969 kam ich mit meiner Familie nach München. Meine schulische Laufbahn setzte ich im Bertolt-Brecht-Gymnasium fort. Ich erlangte die Hochschulreife im Jahr 1973.

Im Herbst desselben Jahres bekam ich die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ich legte das Staatsexamen im Juni des Jahres 1981 mit Erfolg ab.

Zusätzlich habe ich im selben Jahr die Prüfung des "Educational Commission for Foreign Medical Graduates" in München bestanden.

